

António José Oliveira Pereira Vilela

Febre Q – a expressão da doença em Portugal: dados
epidemiológicos e clínicos / Q fever – the expression of the disease
in Portugal: epidemiological and clinical data

agosto, 2017

António José Oliveira Pereira Vilela
Febre Q – a expressão da doença em Portugal: dados
epidemiológicos e clínicos / Q fever – the expression of the
disease in Portugal: epidemiological and clinical data

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Infeciologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr^a. Cândida Manuela Ferreira Abreu

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Ata Médica Portuguesa

agosto, 2017

FMUP

Eu, António José Oliveira Pereira Vilela, abaixo assinado, nº mecanográfico 201108623, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 03/07/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

António José Oliveira Pereira Vilela

NOME

António José Oliveira Pereira Vilela

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

2011 08 628 antonio.vilela1617@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Imunologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Febre de - a expressão da doença em Portugal: dados epidemiológicos e clínicos.

ORIENTADOR

Dra. Cândida Manuela Ferreira Abreu

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 03/02/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: António José Oliveira Pereira Vilela

Aos meus queridos pais

pelo apoio incondicional e pelo que alcancei até hoje.

Febre Q - a expressão da doença em Portugal: dados epidemiológicos e clínicos

Autores:

António José Oliveira Pereira Vilela

Estudante da Faculdade de Medicina do Porto

E-mail: antoniovilela1617@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Cândida Manuela Ferreira Abreu

Assistente Hospitalar Graduada de Infeciologia

E-mail: cmabreu@med.up.pt

Departamento de Infeciologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Correspondência:

António José Oliveira Pereira Vilela

Morada: Travessa de S. Pedro, nº 91, 4765-017, Vila Nova de Famalicão

Telefone: 919270774

E-mail: antoniovilela1617@gmail.com

Contagem de palavras (excluindo resumo, tabelas e referências): 3593

RESUMO

Introdução: a febre Q é uma zoonose de distribuição mundial, cujo agente etiológico, identificado em 1935, é a *Coxiella burnetii*. A doença humana, tida como eminentemente aguda e frequentemente assintomática, foi agora revista numa nova perspetiva atendendo ao risco de formas focalizadas (endocárdicas, vasculares e osteo-articulares) e graves, de evolução arrastada.

Objetivos: rever os casos clínicos de febre Q, diagnosticados em Portugal e publicados, contribuindo para dar uma perspetiva e fazer um alerta da doença em Portugal à luz dos conhecimentos mais recentes.

Métodos: foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO entre 1949 e 2017 com os seguintes termos em português e inglês: FEBRE Q, *COXIELLA BURNETII*, PORTUGAL, CASO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO. Repetiu-se a pesquisa em revistas médicas nacionais não indexadas.

Resultados: são apresentados 52 casos publicados entre 2002 e 2015 sendo analisados aspetos epidemiológicos e clínicos. Discute-se e perspetiva-se a doença em Portugal.

Salienta-se: a importância de lembrar as possíveis manifestações da doença, facilitar o acesso ao diagnóstico, promover a notificação dos casos e alertar para a importância do seguimento clínico e serológico dos casos agudos para prevenir as formas tardias e graves da febre Q.

Palavras-chave: *Coxiella burnetii*, Febre Q, infeção primária/aguda, infeção focalizada persistente.

INTRODUÇÃO

A febre Q, causada pela bactéria *Coxiella burnetii*, agente gram-negativo com um ciclo de vida intracelular obrigatório, é uma doença de conhecimento relativamente recente na história das doenças zoonóticas, datando de 1935 o isolamento do agente etiológico^[1]. Tem uma distribuição mundial com a exceção da Nova Zelândia e Polinésia Francesa^[1-5].

Os primeiros casos no território nacional foram descritos em 1948, sendo a doença inicialmente reconhecida apenas como uma doença de afeção pulmonar^[6, 7], mas na realidade ela é complexa e polimórfica^[8]. Em 1999 a sua notificação passou a ser obrigatória, com uma média de casos notificados por ano de 13,6 entre 1999-2014 (0,14 por cada 10⁵ habitantes)^[1, 9]. Nunca foram registadas epidemias de febre Q em Portugal, ao contrario do sucedido na Holanda entre 2007 e 2009^[10], contudo, julga-se que mesmo assim o panorama nacional seja subavaliado, sendo esta infeção subdiagnosticada e subnotificada^[11]. As características biológicas da *C. burnetii*, a diversidade de formas de contacto e transmissão ao ser humano e a inespecificidade de manifestações clínicas, contribuem para esta situação. A *Coxiella burnetii* tem a capacidade de produção de esporos, podendo manter-se viável por longos períodos de tempo; a possibilidade de variação antigénica no decurso da infeção e a capacidade de colonizar os fagolisossomas das células afetadas pelo seu metabolismo acidófilo, conferem-lhe elevada infeciosidade e dificultam o diagnóstico e terapêutica^[1]. Estima-se que menos de dez bactérias sejam suficientes para causar infeção no ser humano, o que se traduz num enorme potencial infetante^[11].

A transmissão do agente ao ser humano é essencialmente feita pela inalação de aerossóis contaminados provenientes da urina, fezes, leite e, principalmente, produtos de concepção animais^[2]. Consumo de leite não pasteurizado^[12], contacto com mulheres infetadas em trabalho

de parto^[13], transfusão sanguínea e transplante de medula óssea^[2] constituem outras formas de transmissão descritas.

A exposição ocupacional (contacto direto com animais, trabalhadores rurais, de veterinária e de matadouro) é fator de risco importante para o desenvolvimento da febre Q. Contudo, os aerossóis contaminados podem ser transmitidos por distâncias de quilómetros e assim a exposição pode ser inaparente^[14, 15].

No que concerne à apresentação clínica, a sua falta de especificidade e o facto de nenhum sinal ou sintoma ser patognomónico da mesma em humanos ou animais são entraves ao diagnóstico^[16, 17]. Para além disso, estima-se que 60% das infeções primárias por *C. burnetii* sejam assintomáticas, podendo ainda assim evoluir para formas focalizadas^[18].

De acordo com os trabalhos mais recentes, é sugerida uma divisão entre formas primárias (agudas) e formas focais persistentes, incluindo endocardite, infeções vasculares e infeções osteoarticulares ao invés da anterior classificação de formas agudas e crónicas^[18, 19]. Esta mudança de paradigma reflete o que recentemente se tem constatado relativamente às formas vasculares e cardíacas, que apresentam morbilidade apreciável e são a face menos visível e mais temível da doença.

Com este trabalho os autores têm por objetivo rever os casos publicados de febre Q em Portugal, alertando para a doença, as suas formas de expressão clínica e possíveis estratégias no diagnóstico e avaliação das formas persistentes focalizadas, em particular, as formas vasculares e cardíacas.

MÉTODOS

Foram selecionados os artigos resultantes da pesquisa em três bases de dados científicos – PubMed, Scopus e SciELO entre os anos de 1949 e 2017. Os termos de pesquisa utilizados foram: Febre Q / Q FEVER, *COXIELLA BURNETII*, cruzando com PORTUGAL, CASO CLÍNICO / CASE REPORT, DIAGNÓSTICO / DIAGNOSIS, TRATAMENTO / TREATMENT.

Foram também englobados artigos publicados na Revista Portuguesa de Doenças Infeciosas, Revista Portuguesa de Pneumologia e Revista Portuguesa de Medicina Interna.

Foi ainda efetuada uma pesquisa no motor de busca **Google.pt** com o objetivo de encontrar publicações de casos clínicos não englobados nas pesquisas atrás referidas.

Foram excluídos todos os artigos que não se encontrassem escritos em Inglês ou Português e que não apresentassem texto integral disponível.

RESULTADOS

Foram publicados 52 casos de febre Q, 45 de formas primárias/agudas (Tabelas I) e sete de formas focais persistentes/crônicas (Tabela II).

Epidemiologia: verificou-se, nos casos publicados de formas primárias e persistentes, um predomínio do sexo masculino, com um rácio masculino/feminino de 4,78:1. A média de idades aquando o diagnóstico foi de 43,4 anos, sendo o intervalo de idades de 5-73 anos. Foram registados três (6%) casos em idade pediátrica, um nas formas primárias com 16 anos e dois nas formas persistentes, de cinco e seis anos de idade.

Para todos os casos apresentados, a vivência rural e contacto com animais (gado caprino, ovino, bovino, cavalos, cães, gatos, carraças, etc.), foram observados em 38 (73%) doentes. Oito (15%) referiam profissões/ocupações de risco, nomeadamente, agricultores, trabalhadores de matadouros ou criadores de gado. Três (6%) doentes referiam consumo de produtos lacticínios não pasteurizados.

Clínica das infeções primárias (agudas)

A forma de apresentação clínica mais frequente foi a hepatite (27 casos – 60%), seguida pela apresentação concomitante de pneumonia e hepatite (10 casos – 22%%). Três (7%) casos apresentaram pneumonia isolada. Registou-se um caso (2%) com síndrome febril isolado. O envolvimento neurológico, constatou-se em três (7%) casos: uma adolescente de 16 anos com um quadro de meningite de líquido claro, um indivíduo de 47 anos com cefaleias, vertigem e alterações ao exame neurológico com trombose dos seios venosos e um indivíduo de 40 anos com quadro de hepatite e pneumonia com ptose súbita, ataxia, dismetria, tremor e tonturas. O envolvimento cardíaco, manifestou-se num caso (2%): um indivíduo de 62 anos com um quadro de hepatite e miocardite. Seis (13%) doentes registaram manifestações cutâneas: eritema, exantema petequial e exantema maculopapular.

Clinica das infecções focais persistentes (crónicas)

A infecção focal mais frequente foi a endocardite (quatro casos – 57%); dois desses doentes apresentaram concomitantemente hepatite. Dois (29%) casos, em crianças do sexo feminino, revelaram envolvimento osteoarticular: uma com uma lesão lítica no fémur e outra com uma massa condrocostal de quatro centímetros hemorrágica e parcialmente necrótica. Um doente (14%) apresentou síndrome febril isolado sem infecção focalizada detetada, mas com serologia de infecção persistente.

As alterações analíticas e ao exame físico são referidas em confronto nas formas primárias e persistentes na Tabela III.

Tabela III - Dados analíticos e do exame físico (formas primárias | persistentes):

	Formas primárias n=45 (%)	Formas persistentes n=7 (%)
Marcadores inflamatórios		
VS (>20mm/hr)	3 (69)	4 (57)
PCR (>5mg/L)	43 (95)	4 (57)
Alterações leucocitárias		
Leucocitose (>11.000/mm³)	3 (7)	0 (0)
Leucopenia (<4.000/mm³)	6 (13)	2 (29)
Neutrofilia (>7.700/mm³)	9 (20)	0 (0)
Neutropenia (<1.800/mm³)	3 (7)	2 (29)
Alterações plaquetárias		
Trombocitose (>450x10⁹/L)	3 (7)	0 (0)
Trombocitopenia (<150x10⁹/L)	27 (60)	2 (29)
Perfil hepático alterado		
AST (>2x normal)	34 (76)	2 (29)
ALT (> 2x normal)	34 (76)	2 (29)
GGT (>73 U/L)	33 (73)	0 (0)
FA (>129 U/L)	20 (44)	0 (0)
LDH (> 378 U/L)	26 (58)	1 (14)
Achados no exame físico		
Hepatomegalia	19 (42)	1 (14)
Esplenomegalia	10 (22)	1 (14)
Icterícia/Colúria	7 (16)	0 (0)
Linfadenopatias	6 (13)	0 (0)
Exantema	6 (13)	0 (0)
Auscultação pulmonar anormal	15 (33)	0 (0)
Auscultação cardíaca anormal	0 (0)	2 (29)
Exame neurológico anormal	2 (4)	1 (14)

Diagnóstico laboratorial (formas primárias)

O teste de imunofluorescência indireta (IFI) foi realizado em todos os casos de infecção primária, sendo positivo em 40 (89%) com presença de anticorpos IgG anti-fase II ≥ 200 e IgM anti-fase II ≥ 50 . Em dois deles foi concomitantemente positiva no sangue a PCR para *Coxiella burnetii*. Cinco doentes (11%) tiveram o diagnóstico afirmado por PCR positiva para *C. burnetii* no sangue, com teste de IFI negativo.

Diagnóstico laboratorial (formas persistentes)

Os sete doentes tiveram teste de IFI positivo para anticorpos IgG anti-fase I > 800 . A PCR para *C. burnetii* foi pesquisada em quatro doentes, sendo positiva em todos: em duas amostras de lesão óssea, numa amostra de sangue e numa amostra de tecido hepático.

Alterações nos exames complementares de diagnóstico (formas primárias)

Foram registadas alterações radiográficas pulmonares nos 13 doentes com pneumonia como forma de apresentação e em mais quatro doentes: três com hepatite como forma de apresentação e um com meningite, sendo de destacar: infiltrados intersticiais (nove doentes – 20%), efusões pleurais (quatro doentes - 9%) e condensações (quatro doentes - 9%). A ecografia abdominal foi anormal em 28 (62%) casos: todos tinham hepatomegalia e 9 (20%) tinham concomitantemente esplenomegalia.

Das cinco biopsias hepáticas realizadas a doentes com apresentação de hepatite, três exames histológicos revelaram hepatite granulomatosa (numa delas com granulomas com vacúolos lipídicos rodeados por anéis de fibrina) e dois alterações inespecíficas. Dos três (7%) doentes realizaram punção lombar por manifestações neurológicas dois apresentaram ligeira pleocitose (predomínio neutrofílico num e linfocítico noutra) e discreta subida da proteinorráquia sem consumo de glicose.

Alterações nos exames complementares de diagnóstico (formas persistentes)

Alterações na ecografia abdominal foram registadas em três (43%) doentes: todos com hepatomegalia, 2 (29%) com esplenomegalia concomitante. Um (14%) doente apresentava derrame pleural associado a insuficiência aórtica moderada.

Das três biopsias realizadas, a biopsia hepática revelou hepatite sem granulomas com anéis de fibrina; a biopsia de lesão paraesternal revelou um processo granulomatoso necrótico crónico; a biopsia de lesão do fémur direito revelou granuloma infeccioso não caseoso.

Dois (29%) doentes realizaram ecocardiogramas transesofágicos que revelaram alterações inerentes à condição prévia sem vegetações.

Tratamento (formas primárias)

37 doentes (82%) fizeram tratamento etiotrópico com doxiciclina, sendo que, em 17 deles, o tempo de tratamento não está explicitado.

Tratamento (formas persistentes)

Cinco doentes realizaram tratamento etiotrópico com doxiciclina em associação com hidroxicloroquina. Nos dois casos de infeção osteoarticular, foi utilizada a associação de ciprofloxacina e rifampicina. A duração da terapêutica não está explícita em dois doentes.

Notificação da doença: dos 52 casos apresentados, os dados relativos à sua notificação estavam disponíveis em 32 deles, todos relativos a formas primárias, estando, desses 32, 15 (47%) notificados à Direção Geral de Saúde (DGS).

Evolução e seguimento (formas primárias e persistentes): 50 (96%) doentes apresentaram uma evolução favorável, registando-se duas mortes: um doente com infeção primária de envolvimento multi-sistémico, com alterações respiratórias, hepáticas e neurológicas que morreu um mês após o diagnóstico no decorrer de um 2º internamento e um

doente com endocardite associada a síndrome febril e alterações neurológicas, que morreu 48h após a instituição de antibioterapia.

Não há informações disponíveis quanto à duração de seguimento e estratégias adotadas nesse seguimento relativamente às formas primárias, não sendo explícito também nas formas persistentes.

Tabela I – Febre Q - Formas primárias/agudas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Contacto: zonas rurais / gado	Febre / quadro sistêmico	Quadro respiratório	Quadro hepático	Plaquetas < 100 000 / mmc	AST / ALT elevadas (>=2x)	Imagem pulmonar	Imagem abdominal	Diagnóstico IFI / PCR (<i>C. burnetii</i>) Outros	Diagnósticos Concomitantes	Notificação à DGS	Terapêutica	Evolução
Simões et al. 2009	M / 45	? 2008	Pneumonia 1 mês	Sim / ?	Sim / sim (Sudorese noturna; perda ponderal de 7 Kg)	Sim	Não	-	+ / +	Opacidade na base esquerda; Derrame pleural e padrão micronodular bilateral (RX/TAC)	-	+ / -	Tuberculose Miliar	?	Sem terapêutica dirigida	Cura
Santos et al. 2009	F / 39	Sul 2006	Pneumonia Hepatite 4 dias	Sim / ?	Sim / sim (Sudorese noturna; perda ponderal)	Sim	Sim	+	+ / +	Dilatação hilar bilateral com infiltrados intersticiais perihilares (RX)	Hepatomegalia (Eco/TC)	+ / + Hemocultura positiva para <i>A. Phagocytophilum</i> e <i>C. Brunetii</i>	Infeção por <i>A. Phagocytophilum</i>	?	Doxiciclina	Cura
Capelo et al. 2010	M / 35	Centro 2010	Hepatite 2 semanas	Não / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Não	Sim	+	+ / +	-	Hepatomegalia (Eco/TC)	+ / - Biopsia hepática: Granulomas não necrotizantes dispersos	-	?	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	F / 73	Centro 2001	Pneumonia 23 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (astenia; sudorese)	Sim	Não	-	+ / -	Condensação basal bilateral (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 46	Centro 2001	Hepatite 9 dias	Não / Não	Sim / Sim (astenia)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / -	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura
Palmela et al. 2012	M / 24	Centro 2001	Pneumonia Hepatite Colestase 1 mês	Sim / ?	Sim / Não	Sim	Sim	-	+ / +	Infiltrado intersticial na base direita (RX)	-	+ / -	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura
Palmela et al. 2012	M / 62	Centro 2001	Hepatite Colestase 2 meses	Não / Não	Sim / Sim (Sudorese)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / - Biopsia hepática: hepatite granulomatosa	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 30	Centro 2002	Pneumonia 3 dias	Não / Não	Sim / Sim (Sudorese)	Sim	Não	-	+ / +	Condensação do lobo inferior esquerdo (RX)	-	+ / -	-	Não	Sem terapêutica dirigida	Cura

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

Tabela I (continuação) - Febre Q – Formas primárias/agudas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Contacto: zonas rurais / gado	Febre / quadro sistêmico	Quadro respiratório	Quadro hepático	Plaquetas < 100 000 / mmc	AST / ALT elevadas (>=2x)	Imagem pulmonar	Imagem abdominal	Diagnóstico IFI / PCR (C. burnetii) Outros	Diagnósticos Concomitantes	Notificação à DGS	Terapêutica	Evolução
Palmela et al. 2012	M / 27	Centro 2002	Hepatite Colestase / 5 dias	Não / Não	Sim / Sim (Sudorese)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 59	Centro 2002	Síndrome Febril / 6 dias	Não / Não	Sim / Sim (Astenia; sudorese)	Não	Não	-	- / -	-	-	+ / -	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura
Palmela et al. 2012	M / 27	Centro 2002	Hepatite / 1 mês	Não / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Não	Sim	+	+ / -	-	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 35	Centro 2002	Hepatite / 3 semanas	Sim / Não	Sim / Sim (Anorexia)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / - Biopsia hepática: hepatite reativa	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 20	Centro 2003	Hepatite Colestase / 12 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 53	Centro 2003	Pneumonia Hepatite Colestase / 12 dias	Sim / ?	Sim / Sim (Astenia)	Sim	Sim	+	+ / +	Derrame pleural e infiltrado intersticial bilateral (RX)	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Recuperação parcial (anemia + insuficiência renal)
Palmela et al. 2012	F / 73	Centro 2004	Colestase / 35 dias	Não / Não	Sim / Não	Não	Sim	-	- / -	Derrame pleural bilateral (RX)	-	+ / - Biopsia hepática: alterações inespecíficas	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura
Palmela et al. 2012	M / 58	Canadá 2004	Hepatite Colestase / 10 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Sudorese)	Não	Sim	+	+ / -	-	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	F / 43	Centro 2005	Pneumonia Hepatite Colestase / 8 dias	Não / Não	Sim / Sim (Sudorese; perda ponderal 4-5 Kg)	Sim	Sim	+	+ / +	Infiltrado da base direita (RX)	-	+ / -	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

Tabela I (continuação) - Febre Q – Formas primárias/agudas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Contacto: zonas rurais / gado	Febre / quadro sistêmico	Quadro respiratório	Quadro hepático	Plaquetas < 100 000 / mmc	AST / ALT elevadas (>=2x)	Imagem pulmonar	Imagem abdominal	Diagnóstico IFI / PCR (C. burnetii) Outros	Diagnósticos Concomitantes	Notificação à DGS	Terapêutica	Evolução
Palmela et al. 2012	M / 47	Centro 2006	Pneumonia Hepatite Colestase / 6 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Sudorese)	Sim	Sim	+	+ / +	Infiltrado bilateral (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 29	Centro 2006	Hepatite Colestase / 4 dias	Não / Não	Sim / Não	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 28	Centro 2006	Hepatite Colestase / 14 dias	Não / Não	Sim / Sim (Astenia, anorexia; perda ponderal de 7 Kg)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 50	Centro 2006	Hepatite Colestase / 2 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 56	Centro 2007	Pneumonia Hepatite Colestase / 7 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Sim	Sim	+	+ / +	Infiltrado intersticial da base esquerda (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 51	Centro 2007	Hepatite Colestase / 7 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia; anorexia; sudorese)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 55	Centro 2007	Hepatite Colestase / 3 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Astenia)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 27	Centro 2007	Pneumonia Hepatite Colestase / 6 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Sim	Sim	+	+ / +	Infiltrado intersticial bilateral (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 52	Centro 2008	Hepatite / 7 dias	Não / Sim	Sim / Não	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Sim	Sem terapêutica dirigida	Cura
Palmela et al. 2012	M / 62	Centro 2008	Miocardite Hepatite Colestase / 4 dias	Sim / Não	Sim / Não	Não	Sim	-	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

Tabela I (continuação) - Febre Q – Formas primárias/agudas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Contacto: zonas rurais / gado	Febre / quadro sistémico	Quadro respiratório	Quadro hepático	Plaquetas < 100 000 / mmc	AST / ALT elevadas (>=2x)	Imagem pulmonar	Imagem abdominal	Diagnóstico IFI / PCR (<i>C. burnetii</i>) Outros	Diagnósticos Concomitantes	Notificação à DGS	Terapêutica	Evolução
Palmela et al. 2012	M / 40	Centro 2008	Pneumonia Hepatite Colestase / 4 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Sudorese)	Sim	Sim	+	+ / +	infiltrado da base esquerda (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 40	Centro 2008	Pneumonia Hepatite Colestase Neurológico / 19 dias	Não / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Sim	Sim	+	+ / +	Infiltrado intersticial das bases pulmonares + derrame pleural direito (RX)	-	+ / -	-	Sim	Doxiciclina	Faleceu em 2º internamento 1 mês após a admissão inicial;
Palmela et al. 2012	M / 62	Centro 2009	Síndrome Febril / 5 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Não	Não	-	- / -	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 36	Centro 2009	Hepatite Colestase / 7 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia; anorexia; perda ponderal)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 33	Centro 2010	Hepatite Colestase / 5 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Anorexia; sudorese)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 60	Centro 2010	Pneumonia Hepatite Colestase / 5 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Sim	Sim	+	+ / +	Ligeiro derrame pleural direito e reforço hilar direito (RX)	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 41	Centro 2010	Hepatite Colestase / 5 dias	Sim / ?	Sim / Sim (Astenia; sudorese)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Palmela et al. 2012	M / 42	Centro 2010	Hepatite Colestase / 5 dias	Não / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia; sudorese)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	+ / -	-	Não	Doxiciclina	Cura
Gomes et al. 2014	M / 55	? 2014	Hepatite Colestase / 5 dias	Sim / Não	Sim / Não	Não	Sim	-	+ / +	Derrame pleural direito (RX)	Esteatose; abscessos no lobo hepático direito; pequenos nódulos infracentimétricos e hipodensos no fígado e baço (RX/TC)	+ / -	-	?	Doxiciclina	Cura

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

Tabela I (continuação) - Febre Q – Formas primárias/agudas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Contacto: zonas rurais / gado	Febre / quadro sistêmico	Quadro respiratório	Quadro hepático	Plaquetas < 100 000 / mmc	AST / ALT elevadas (>=2x)	Imagem pulmonar	Imagem abdominal	Diagnóstico IFI / PCR (C. burnetii) Outros	Diagnósticos Concomitantes	Notificação à DGS	Terapêutica	Evolução
Gomes et al. 2014	M / 47	? 2014	Neurológico / 3 dias	Sim / Sim	Não / Não	Não	Não	-	- / -	-	-	+ / -	Trombose dos seios venosos	?	Doxiciclina	Cura
Figueiredo et al. 2016	F / 16	Centro 2015	Neurológico / Meningite / 6 dias	Sim / Sim	Não / Não	Não	Não	-	+ / +	Infiltrado bilateral (RX)	-	+ / -	Meningite de liquor claro	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 47	Norte 2014	Hepatite Colestase / 8 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Astenia)	Não	Sim	-	+ / +	-	Hepatomegalia + esteatose difusa (Eco)	+ / - Biopsia hepática: processo granulomatoso crônico (granulomas com vacúolos lipídicos rodeados por anéis de fibrina);	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 47	Norte 2014	Hepatite Colestase / 6 dias	Não / Sim	Sim / Não	Não	Sim	-	+ / +	-	-	- / +	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 31	Norte 2015	Hepatite Colestase / 4 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Astenia; anorexia)	Não	Sim	+	+ / +	-	Hepatomegalia (Eco)	- / +	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 26	Norte 2015	Hepatite / 8 dias	Não / Não	Sim / Não	Não	Sim	+	+ / +	-	Hepatomegalia (Eco)	- / +	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	F / 22	Norte 2015	Hepatite / 5 dias	Sim / Não	Sim / Sim (Anorexia)	Não	Sim	+	+ / +	-	Hepatomegalia (Eco)	+ / +	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 72	Norte 2015	Hepatite Colestase / 7 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Anorexia)	Não	Sim	-	+ / +	-	-	- / +	-	?	Doxiciclina	Cura
Alves et al. 2017	M / 31	Norte 2015	Hepatite / 3 dias	Sim / Sim	Sim / Sim (Sudorese noturna)	Não	Sim	+	+ / +	-	-	- / +	-	?	Doxiciclina	Cura

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

Tabela II - Febre Q – Formas focais persistentes/crônicas

Referência	Sexo / Idade (anos)	Região / Data	Síndrome clínico de apresentação / Tempo de evolução	Sinais e sintomas	Dados epidemiológicos	Comorbilidades (Cardíaca, renal, etc.)	Trombocitopenia (Plaq. < 100 000/mm ³)	Citólise hepática (>2x valor máximo normal)	Exames de imagem / outros	Diagnóstico Serológico (antígenos fase I e II) Outros	Terapêutica (duração)	Evolução
Boattini et al. 2012	M / 55	Centro 2012	Hepatite Endocardite 8 meses	Sudorese noturna; perda ponderal (3 Kg); dor abdominal; vasculite leucocitoclastica nos MIs	Viagem ao Nepal 18 meses antes da admissão	Cardíaca: Hipertrofia ventricular esquerda, fibrilação auricular; insuficiência cardíaca; estenose aórtica grave enxerto aórtico devido a aneurisma há 11 anos; Valvuloplastia (há 5 anos); estenose aórtica grave Renal: IRC em corrente hemodialise desde 1993	-	+ / +	Hepatoesplenomegalia (Eco e TAC) Ecocardiograma transesofágico: fibrose das cúspides aórticas	Atc IgM anti-fase I: 200 Atc IgG anti-fase I: 204800 Atc IgM anti-fase II: 200 Atc IgG anti-fase II: 204800 Biopela hepática: hepatite infecciosa sem granulomas com anéis de fibrina PCR de tecido hepático positiva para <i>C.burnetii</i>	Doxiciclina + hidroxycloquirina (não disponível)	Assintomático ao 8º mês de seguimento
Vizinho et al. 2012	M / 71	Centro 2009	Síndrome Febril Endocardite 10 meses	Febre; perda ponderal de 14%; alterações do estado de consciência	-	Cardíaca: Valvuloplastia aórtica (há 32 anos) Renal: IRC terminal em hemodialise desde 2008	+	- / -	-	Atc IgM anti-fase I > 50 Atc IgG anti-fase I > 800 Atc IgM anti-fase II > 50 Atc IgG anti-fase II > 800	Doxiciclina + hidroxycloquirina (2 dias)	Morte ao 2º d de terapêutica
Vizinho et al. 2012	F / 52	Centro 2011	Síndrome Febril Endocardite 3 meses	Febre; perda ponderal de 8%	-	Cardíaca: Valvuloplastia aórtica e colocação de enxerto aórtico devido a aneurisma há 11 anos; Renal: IRC em corrente hemodialise desde 1993	+	- / -	Hepatoesplenomegalia (Eco)	Atc IgM anti-fase I: 50 Atc IgG anti-fase I: 12800 Atc IgM anti-fase II: 50 Atc IgG anti-fase II: 12800	Doxiciclina + hidroxycloquirina (18 meses)	Assintomático ao 3º mês de seguimento
Costa et al. 2015	F / 6	Centro 2012	Osteoarticular 3 meses	Dor no joelho direito refratária a analgésicos	Contacto com zonas rurais e gado	-	-	- / -	Lesão lítica no fêmur direito (RX) Hiperintensidade na metáfise do fêmur com extensão à epífise (RMN)	Atc IgM anti-fase I < 50 Atc IgG anti-fase I: 6400 Atc IgM anti-fase II < 50 Atc IgG anti-fase II: 6400 Exame histológico da lesão: Granulomas inflamatórios não caseosos PCR do tecido de biópsia positiva para <i>C.burnetii</i>	Rifampicina + ciprofloxacina (18 meses)	Cura
Costa et al. 2015	F / 5	Centro 2013	Osteoarticular 2 semanas	Dor paraesternal esquerda associada a edema	Contacto com zonas rurais e gado	-	-	- / -	Massa condroesternal de 4cm, heterogênea, hemorrágica e parcialmente necrótica (RMN)	Atc IgM anti-fase I < 50 Atc IgG anti-fase I: 25600 Atc IgM anti-fase II < 50 Atc IgG anti-fase II: 400 Exame histológico da lesão: processo granulomatoso necrótico crônico PCR do tecido de biópsia positiva para <i>C.burnetii</i>	Rifampicina + ciprofloxacina (18 meses)	Cura
Godinho et al. 2015	M / 60	Centro 2015	Síndrome Febril 2 meses	Febre fluante; sudorese noturna	-	Imunológica: em corrente terapia imunossupressora por transplante renal; Ortopédica: necrose avascular da anca com prótese total (há 10 anos)	-	- / -	Hepatomegalia (Eco)	Atc IgM anti-fase I: 16 Atc IgG anti-fase I: 2048 Atc IgM anti-fase II: 16 Atc IgG anti-fase II: 1024	Doxiciclina + hidroxycloquirina (não disponível)	Assintomático ao 2º mês de seguimento
Ferraz et al. 2016	M / 53	Norte 2015	Hepatite Endocardite 2 semanas	Febre; tosse não produtiva; mialgias, dispneia;	Contacto com zonas rurais e gado	Cardíaca: Valvuloplastia mitral em 2005 com reintervenções por falência da prótese em 2006 e 2007 Infecciosa: Hepatite C crônica	-	+ / -	Efusão pleural direita (RX) Ecocardiograma transesofágico: Dilatação das cavidades esquerdas, insuficiência aórtica moderada e prótese mitral com dois jatos regurgitantes	Atc IgM anti-fase I: 512 Atc IgG anti-fase I: 32768 Atc IgM anti-fase II: 256 Atc IgG anti-fase II: 16384 PCR do sangue positiva para <i>C.burnetii</i>	Doxiciclina + hidroxycloquirina (24 meses)	Assintomático ao 8º mês de seguimento

Legenda: M (masculino); F (feminino); AST (aspartato aminotransferases); ALT (alanina aminotransferases); IFI (imunofluorescência indireta) PCR (polymerase chain reaction); Atc (anticorpos), DGS (Direção Geral de Saúde); RX (radiografia torácica); TC (tomografia computadorizada); Eco (ecografia);

DISCUSSÃO

A expressão da febre Q em Portugal, não pode, como é claro, resumir-se a estes 52 casos publicados na literatura, embora eles possam ser vistos como um reflexo do espectro da doença e provavelmente também tendam a representar as formas mais peculiares ou graves. Na literatura em português há referencia a um número muito mais elevado de casos, que depois não são descritos individualmente ou em pormenor, e que traduzem os dados de diagnóstico laboratorial, como o trabalho publicado em 2015 pelo Laboratório Nacional de Referência de Doenças Infecciosas Transmitidas por Vetores – Instituto Nacional de Saúde (INSA)^[8], mas também dados essencialmente clínicos – os 176 casos de febre Q tratados no Hospital de Santa Maria, Lisboa^[31] e os 53 casos do Hospital Universitário de Coimbra^[32].

O predomínio do sexo masculino verificado nos casos apresentados nesta revisão é coincidente com o que é descrito na literatura: vários estudos epidemiológicos, e recentemente o surto ocorrido na Holanda entre 2007 e 2009, mostraram que a febre Q sintomática é mais frequente em indivíduos do sexo masculino com idade > 40 anos com um rácio masculino feminino de 2,5:1 ^[10, 18, 19, 33-37], o que também é verificado nas apresentações nacionais^[31, 32]. Essa tendência parece estar relacionada com uma resposta imunológica menos efetiva no sexo masculino^[2, 38]. A doença foi maioritariamente diagnosticada entre os 25 e os 64 anos, a idade de maior atividade física e laboral. Na literatura está descrito que a doença ocorre maioritariamente entre os 30 e os 60 anos^[1], assemelhando-se ao que foi verificado neste trabalho. Curiosamente, sabendo que a incidência da doença aumenta com a idade, sendo cinco vezes superior em indivíduos com mais de 15 anos ^[33, 34, 39], foram registados três casos em idade pediátrica. A exposição a meio rural ou animais e os seus produtos foi identificada em 73% dos casos, assemelhando-se ao que é descrito na literatura^[2, 40].

Nos casos apresentados neste trabalho, a forma primária de infecção mais comum foi a hepatite, sendo a segunda forma de apresentação mais comum a hepatite concomitante com pneumonia. A pneumonia surgiu como forma isolada de apresentação em apenas três casos. Na realidade a infecção primária por *C.burnetii* é altamente polimórfica, manifestando-se geralmente por síndrome febril isolada ou associada a sinais de pneumonia e hepatite^[2], contudo, a dominância do quadro primário entre hepatite e/ou pneumonia pode variar amplamente entre diferentes regiões, acreditando-se que esse facto esteja diretamente relacionado com o genótipo de *C.burnetii* ^[18]. Como exemplo temos o genótipo MST 17 responsável pelo surto em Cayenne na Guiné Francesa com altas taxas de admissão hospitalar por pneumonia^[41]. Nos países onde a doença é endémica, como o caso de Portugal, a literatura refere a hepatite como forma de apresentação primária mais comum^[1, 5, 18]. Contudo, num estudo português que incluiu 247 casos de febre Q entre 2004 e 2013, a síndrome febril isolada foi a manifestação primária mais comum da doença, verificando-se em 44,8% das infeções primárias^[42]. A síndrome febril isolada foi também a principal manifestação primária do surto ocorrido na Holanda entre 2007 e 2009^[43]. Neste trabalho constatou-se que, apenas um caso de infecção primária se apresentou com síndrome febril isolado. Relativamente à presente revisão, é de supor que as síndromes febris isoladas por *Coxiella burnetii*, com evolução clínica mais favorável não tenham merecido publicação, pelo que possa existir nesta revisão um viés importante.

No estudo português acima citado, a segunda manifestação mais comum de doença primária foi a hepatite, registando-se em 25,3% dos casos registados^[42]. Contudo, a concomitância de hepatite e pneumonia foi rara, registada apenas em 3,2% dos casos^[42], o que também difere do registo aqui apresentado.

De salientar o envolvimento neurológico, constatado em três casos, o envolvimento cardíaco num caso e as manifestações cutâneas registadas em seis casos descritos na literatura como manifestações raras da doença, correspondendo, respetivamente a 1%, 2% e 1-9% de expressões da doença primária^[1, 16, 18, 44].

No que diz respeito ao diagnóstico laboratorial, nos casos apresentados, a IFA e a PCR do sangue foram os métodos utilizados. A IFI é o método de referencia para o diagnóstico de febre Q^[1, 18, 44, 45]. Sendo a infeção primária caracterizada pela presença de anticorpos anti-fase II^[1, 18], genericamente, títulos de anticorpos IgG anti-fase II > 200 e IgM anti-fase II > 50 são considerados critérios laboratoriais para o diagnóstico de primo-infeção^[45, 46]. É importante ter-se em conta que a resposta humoral contra a infeção demora em média duas semanas a desenvolver-se após o início do quadro clínico, pelo que, uma serologia negativa pode não excluir o diagnóstico se for feita antes da fase de seroconversão^[47-49]. Salienta-se assim a importância da utilização de PCR no diagnóstico, técnica com uma sensibilidade de 98% no diagnóstico em doentes seronegativos^[50], com a vantagem de poder ser empregue em vários tipos de amostras biológicas^[18].

Na grande parte dos casos primários apresentados neste trabalho o tratamento empregue foi coincidente com o descrito na literatura: utilização de doxiciclina (200mg/dia) durante pelo menos duas semanas^[18, 51]. Um diagnóstico incorreto aquando da instituição terapêutica foi a razão que levou oito doentes descritos a não receberem terapêutica dirigida a *C.burnetii*. Contudo, é de salientar que nos casos sem terapêutica dirigida houve evolução para a cura, situação descrita em muitas patologias infecciosas que podem ser autilimitadas, inclusive a Febre Q^[2, 18]. Minociclina, claritromicina, fluoroquinolonas e cotrimoxazole são alternativas em caso de intolerância a doxiciclina^[52, 53].

Fatores de risco e rastreio de infecção focal persistente

O risco de desenvolvimento de infecção focal persistente em doentes com primo-infecção passada é considerável^[18, 19], sendo agora proposta a realização de ecocardiograma transtorácico a todos os doentes com primo-infecção; doentes com idade superior a 40 e/ou com presença de valvulopatias estão particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de endocardite após uma primo-infecção^[18]. Para além disso foi demonstrado que níveis elevados de anticorpos IgG anti-cardiolipina (aCL) estão associados a valvulopatia, assumindo-se que podem ser um biomarcador de valvulopatia em infecção primária^[54]. Assim, para todos os doentes com febre Q aguda, é também recomendado o doseamento de IgG aCL, sendo que idade superior a 40 anos e IgG aCL > 75 UI constituem recomendação para realização de ecocardiograma transesofágico, devendo ser feito um seguimento clínico e serológico durante 2 anos caso o rastreio se mantenha negativo^[18]. No caso de existência de prótese valvular, estenose valvular de grau igual ou superior a 2, regurgitação, prolapso mitral, enxertos vasculares ou aneurisma preexistente há indicação para profilaxia com doxiciclina associada a hidroxicloroquina^[18, 54]. Na presença de enxertos vasculares ou aneurisma preexistente, em que o risco de focalização vascular é muito maior e dada a elevada taxa de mortalidade associada a essas infeções, está recomendada a realização de tomografia por emissão de positrões (PET) uma vez que este exame tem a capacidade de detetar infeção em estágio inicial^[18].

Caso não seja detetado qualquer fator de risco, deve ser repetida a serologia e avaliado do estado clínico ao fim de 6 meses após primo-infecção^[55].

Assim, torna-se essencial o correto e rápido diagnóstico da infecção primária, o seu tratamento e uma avaliação seriada de infecção focalizada, com especial cuidado nos casos de existência de fatores de risco.

Em nenhum dos doentes com primo-infecção apresentados são referidas informações quanto à avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de infecção persistente, atitude tida agora como essencial^[18, 19].

Quanto a evolução dos doentes apresentados destaca-se o registo de uma morte nas formas primárias: um caso grave de envolvimento multi-sistémico, com alterações respiratórias, hepáticas e neurológicas. Para a infecção primária estima-se uma taxa de mortalidade de 1-2%, sendo a miocardite a principal causa de morte^[36, 40, 56].

Neste trabalho, os casos persistentes representam 13% do total de casos apresentados. Atualmente consta-se que as infeções focais persistentes representem 1-5% do total de casos de febre Q^[2].

Das sete formas persistentes apresentadas, a forma mais frequente foi a endocardite. De facto a endocardite é a forma persistente mais reportada^[18]. Em Portugal está será também, provavelmente, a infecção persiste mais comum^[42].

Dois casos, ambos em idade pediátrica, revelaram envolvimento osteoarticular. As infeções focais osteoarticulares provocadas por *C.burnetii* aparentam ser mais frequentes em crianças e eram consideradas um entidade rara, contudo, a sua notificação tem aumentado ao longo da ultima década, acreditando-se ser um problema emergente^[18, 57].

Como formas de doença focalizada inclui-se endocardite, as infeções osteoarticulares, a infecção vascular uma mais rara forma de linfadenite persistente^[18]. Nesta revisão não foram identificados casos de infecção vascular ou linfadenite persistente.

No diagnóstico das formas persistentes, todos os casos apresentados apresentaram um teste de IFI positivo com anticorpos IgG anti-fase I > 800, o que, associado a uma duração da sua elevação por mais de 6 meses representa o critério laboratorial geral de definição de doença focal persiste^[18, 19].

Nos quatro casos de endocardite registados, o tratamento de eleição foi a utilização de doxiciclina em associação com hidroxicloroquina, terapêutica consensual^[18, 51]. A duração da terapia é que é variável, sendo a recomendação no caso de doentes com válvulas nativas de 18 meses de terapêutica. Por sua vez, em caso de prótese valvular o tratamento deve durar, pelo menos, 24 meses^[18]. Será importante manter a monitorização serológica em cada 3 meses durante a terapia^[18].

Os dois casos de infeção osteoarticular registados neste trabalho são em idade pediátrica. Em ambos foi utilizada uma combinação de ciprofloxacina e rifampicina durante 18 meses que se revelou eficaz. Quanto a este tipo de infeções focais a literatura não é clara quanto à terapêutica ideal, acreditando-se que o modelo com doxiciclina associada a hidroxicloroquina durante 18 meses seja o mais eficaz em idade adulta^[18, 57, 58]. Contudo, em idade pediátrica é relatada a utilização de vários agentes, nomeadamente ciprofloxacina e rifampicina para além de cotrimoxazole, claritromicina e azitromicina^[18] é igualmente recomendado um seguimento serológico a cada 3 meses durante a terapia^[18].

Destaca-se ainda, nos casos persistentes apresentados, o doente com síndrome febril isolada sem identificação de infeção focalizada. Este doente apresentava um quadro de imunossupressão, estando em corrente terapia imunossupressora por transplante renal. Foi tratado com doxiciclina em associação com hidroxicloroquina por tempo indeterminado. Tendo em conta que as formas persistentes focalizadas da doença são muitas vezes insidiosas e de difícil diagnóstico^[18], os autores deste trabalho referem que, pacientes como este devem receber especial atenção e esforços redobrados na investigação da potencial focalização da infeção. Estratégias recentemente indicadas na literatura, acima citadas, como a pesquisa de IgG aCL, ecocardiogramas transesofágicos e tomografias por emissão de positrões deverão ser empregues na tentativa de estabelecer um diagnóstico focalizado para otimização da terapia e seguimento.

Finalmente, quando a evolução, foi registada uma morte nos sete casos de infeção persistente: um doente com endocardite que faleceu 48h após a instituição de antibioterapia. Os dados atuais estimam uma taxa de mortalidade nas infeções persistentes que ronda os 5%^[18, 59].

Acredita-se vivamente que notificação da doença no território nacional é deficitária. Nos casos apresentados, a partir dos dados disponíveis, verificou-se uma taxa de notificação inferior a 50%. Num estudo realizado entre 2004 e 2005 no Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, foram identificados cerca 32 casos de febre Q sendo que, apenas 11 (34%) deles foram notificados na DGS no mesmo período de tempo^[1], o que constitui outro exemplo desta notificação deficitária. Medidas que facilitem e recordem ao clínico a importância de notificar a doença são importantes e devem ser implementadas.

CONCLUSÃO

A febre Q representa um problema médico que não pode ser negligenciável em Portugal. Apesar de ser uma patologia de notificação obrigatória desde 1999 o seu real impacto na Saúde Pública nacional está longe de ser verdadeiramente conhecido. As publicações na literatura são escassas assim como as notificações da doença, o que nos leva a admitir que a doença seja subdiagnosticada.

Muitas vezes encarada como uma doença de curso benigno e auto-resolúvel, há formas graves, particularmente nas situações persistentes.

O principal entrave encontrado quando lidamos com esta patologia é o seu diagnóstico, pelo que, a sensibilização da comunidade médica para a ocorrência desta doença zoonótica e para as suas possíveis manifestações é importante. O diagnóstico atempado justifica a disponibilização de testes serológicos e de biologia molecular em doentes com contexto epidemiológico/clínico. Só assim se poderá prevenir a febre Q persistente e focalizada, que cursa com elevada morbilidade e mortalidade não desprezível.

Concomitante o controlo da doença em animais é essencial, na ausência de uma vacina eficaz.

Para além disso, deve ser vivamente encorajada a notificação de todos os casos diagnosticados para que possamos ter uma correta noção da expressão da doença no nosso país e para que, conseqüentemente, seja possível um planeamento mais eficaz dos recursos alocados ao seu controlo.

REFERÊNCIAS

1. Santos, A.S., F. Bacellar, and A. França, *Febre Q: revisão de conceitos*. Revista Portuguesa de Medicina Interna, 2007. **14**(2): p. 90-99.
2. Maurin, M. and D. Raoult, *Q fever*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(4): p. 518-53.
3. Greenslade, E., et al., *Has Coxiella burnetii (Q fever) been introduced into New Zealand?* Emerg Infect Dis, 2003. **9**(1): p. 138-40.
4. Musso, D., et al., *Absence of antibodies to Rickettsia spp., Bartonella spp., Ehrlichia spp. and Coxiella burnetii in Tahiti, French Polynesia*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 255.
5. Mendes, M.R., M.H. Carmona, and A. Malva, *Estudo seroepidemiológico da febre Q numa população urbana e numa população de alto risco do Distrito de Lisboa*. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas, 1989. **12**(3): p. 159-62.
6. Fonseca, F., et al., *Febre Q em Portugal*. Clínica Contemporânea., 1949. **3**(22): p. 1218-27.
7. Fonseca, F., et al., *Febre Q em Portugal*. Clínica Contemporânea., 1949. **3**(21): p. 1159-64.
8. Santos, A.S., *Febre Q: do diagnóstico à investigação ecoepidemiológica de Coxiella burnetii no contexto da infeção humana*. Boletim Epidemiológico - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015. **14**: p. 20-24.
9. *Direção Geral de Saúde - Doenças de declaração obrigatória 2011-2014*.
10. Wielders, C.C., et al., *Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91764.
11. Sawyer, L., D. Fishbein, and D. McDale, *Q fever; current concepts*. Rev Infect Dis, 1987. **9**: p. 935-946.
12. Fishbein, D.B. and D. Raoult, *A cluster of Coxiella burnetii infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products*. Am J Trop Med Hyg, 1992. **47**(1): p. 35-40.
13. Raoult, D. and A. Stein, *Q fever during pregnancy - a risk for women, fetuses, and obstetricians*. N. Eng. J. Med., 1994. **330**(5): p. 371.
14. Dorko, E., K. Rimarova, and E. Pilipcinec, *Influence of the environment and occupational exposure on the occurrence of Q fever*. Cent Eur J Public Health, 2012. **20**(3): p. 208-14.
15. Delsing, C.E., A. Warris, and C.P. Bleeker-Rovers, *Q fever: still more queries than answers*. Adv Exp Med Biol, 2011. **719**: p. 133-43.
16. Angelakis, E. and D. Raoult, *Q Fever*. Vet Microbiol, 2010. **140**(3-4): p. 297-309.
17. Arricau-Bouvery, N. and A. Rodolakis, *Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?* Vet Res, 2005. **36**(3): p. 327-49.
18. Eldin, C., et al., *From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change*. Clin Microbiol Rev, 2017. **30**(1): p. 115-190.
19. Million, M. and D. Raoult, *Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management*. J Infect, 2015. **71 Suppl 1**: p. S2-9.
20. Alves, J., et al., *Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal - A case series*. IDCases, 2017. **7**: p. 34-37.
21. Capelo, J. and A. Carragoso, *Granulomas Hepáticos Num Doente Febril*. Acta Med Port, 2010. **23**: p. 701-704.
22. Costa, B., et al., *Q Fever Chronic Osteomyelitis in Two Children*. Pediatr Infect Dis J, 2015. **34**(11): p. 1269-71.
23. Ferraz, R.V., et al., *Chronic Q fever: A missed prosthetic valve endocarditis possibly for years*. IDCases, 2016. **6**: p. 55-57.
24. Figueiredo, C., F. Candeias, and M.J. Brito, *Meningite por Coxiella burnetii - Caso Clínico*. Anuário do Hospital Dona Estefânia 2016. **23**.
25. Godinho, I., et al., *Chronic Q Fever in a renal transplant recipient: a case report*. Transplant Proc, 2015. **47**(4): p. 1045-7.

26. Gomes, M.M., et al., *Two rare manifestations of Q fever: splenic and hepatic abscesses and cerebral venous thrombosis, with literature review ma non troppo*. BMJ Case Rep, 2014. **2014**.
27. Palmela, C., R. Badura, and E. Valadas, *Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients*. Germs, 2012. **2**(2): p. 43-59.
28. Santos, A.S., et al., *Isolation of Coxiella burnetii from the blood of a patient with positive Anaplasma phagocytophilum serological results*. Clin Microbiol Infect, 2009. **15 Suppl 2**: p. 192-3.
29. Simões, S., et al., *Tuberculose miliar e febre Q em doente imunocompetente*. Revista Portuguesa de Pneumologia, 2009. **15**(2): p. 325-329.
30. Vizinho, R., et al., *Chronic Q fever in two haemodialysis patients*. Port J Nephrol Hypert, 2012. **26**(4): p. 298-303.
31. Mendes, M.R., et al., *Febre Q. Estudo retrospectivo (casuística do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria)*. Revista Portuguesa de Doenças Infeciosas, 1989. **12**(3): p. 149-157.
32. Oliveira, J., et al., *Febre Q - revisão de 53 casos (1987 - 1999)*. Arquivos de Medicina, 2000. **4**(3): p. 46.
33. Dupuis, G., et al., *[Incidence of Q fever in Valais]*. Rev Med Suisse Romande, 1985. **105**(10): p. 949-54.
34. Raoult, D., T. Marrie, and J. Mege, *Natural history and pathophysiology of Q fever*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(4): p. 219-26.
35. Million, M., et al., *Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(6): p. 836-44.
36. Tissot-Dupont, H., et al., *Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases*. Am J Med., 1992. **93**(4): p. 427-34.
37. van Loenhout, J.A., et al., *Severely impaired health status of non-notified Q fever patients leads to an underestimation of the true burden of disease*. Epidemiol Infect, 2015. **143**(12): p. 2580-7.
38. Leone, M., et al., *Effect of sex on Coxiella burnetii infection: protective role of 17beta-estradiol*. J Infect Dis, 2004. **189**(2): p. 339-45.
39. Maltezou, H.C. and D. Raoult, *Q fever in children*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(11): p. 686-91.
40. Raoult, D., et al., *Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(2): p. 109-23.
41. Mahamat, A., et al., *Unique clone of Coxiella burnetii causing severe Q fever, French Guiana*. Emerg Infect Dis, 2013. **19**(7): p. 1102-4.
42. Santos, A.S., et al., *Febre Q: a experiência de dez anos de diagnóstico laboratorial*. Saúde em números. 2014 (IV Congresso Nacional de Saúde Pública, 2-3 out.2014: resumos). 2014. **3**: p. 104.
43. Limonard, G.J., et al., *One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings*. Infection, 2010. **38**(6): p. 471-7.
44. Gikas, A., S. Kokkini, and C. Tsioutis, *Q fever: clinical manifestations and treatment*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010. **8**(5): p. 529-39.
45. Dupont, H.T., X. Thirion, and D. Raoult, *Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence*. Clin Diagn Lab Immunol, 1994. **1**(2): p. 189-96.
46. Fournier, P.E., T.J. Marrie, and D. Raoult, *Diagnosis of Q fever*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(7): p. 1823-34.
47. Musso, D. and D. Raoult, *Coxiella burnetii blood cultures from acute and chronic Q-fever patients*. J Clin Microbiol, 1995. **33**(12): p. 3129-32.
48. Dupuis, G., et al., *Immunoglobulin responses in acute Q fever*. J Clin Microbiol, 1985. **22**(4): p. 484-7.

49. Guigno, D., et al., *Primary humoral antibody response to Coxiella burnetii, the causative agent of Q fever*. J Clin Microbiol, 1992. **30**(8): p. 1958-67.
50. Schneeberger, P.M., et al., *Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever*. Clin Vaccine Immunol, 2010. **17**(2): p. 286-90.
51. Kersh, G.J., *Antimicrobial therapies for Q fever*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013. **11**(11): p. 1207-14.
52. Gikas, A., et al., *In vitro susceptibility of Coxiella burnetii to linezolid in comparison with its susceptibilities to quinolones, doxycycline, and clarithromycin*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(11): p. 3276-8.
53. Gikas, A., et al., *In vitro susceptibility of Coxiella burnetii to trovafloxacin in comparison with susceptibilities to pefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, doxycycline, and clarithromycin*. Antimicrob Agents Chemother, 1998. **42**(10): p. 2747-8.
54. Million, M., et al., *Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(1): p. 57-64.
55. Million, M., H. Lepidi, and D. Raoult, *[Q fever: current diagnosis and treatment options]*. Med Mal Infect, 2009. **39**(2): p. 82-94.
56. Fournier, P.E., et al., *Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(10): p. 1440-7.
57. Angelakis, E., et al., *Emergence of Q fever arthritis in France*. J Clin Microbiol, 2014. **52**(4): p. 1064-7.
58. Million, M., et al., *Culture-negative prosthetic joint arthritis related to Coxiella burnetii*. Am J Med, 2014. **127**(8): p. 786 e7-786 e10.
59. Raoult, D., et al., *Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine*. Arch Intern Med, 1999. **159**(2): p. 167-73.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de deixar um grande agradecimento à Dr^a Cândia Abreu que, desde o primeiro contacto se demonstrou totalmente disponível e presente para me dar a devida orientação. Agradeço-lhe especialmente toda a paciência, disponibilidade, trabalho e postura crítica demonstradas durante todo o percurso motivando-me a dar o melhor na elaboração deste trabalho.

Um agradecimento especial à Carolina Palmela e a Professora Emília Valadas que gentilmente disponibilizaram importantes informações para a elaboração do cerne do meu artigo.

Aos meus pais, agradeço, com todo o carinho possível, todo o esforço, empenho e dedicação que desde sempre demonstraram para comigo durante toda a minha vida e especialmente durante este difícil percurso académico. Devo-lhes grande parte do meu sucesso, quer pessoal, quer académico, tendo a plena noção de que sem eles nada do que alcancei até hoje seria possível.

Ao meu primo Filipe agradeço toda a preocupação, dedicação e confiança depositadas em mim ao longo destes anos.

A todos os meus amigos, em particular, Luís, João, Sérgio e Orlando, agradeço a restante parte daquilo que hoje sou, pelo companheirismo, lealdade e compreensão. Por estarem sempre ao meu lado e por serem parte essencial do meu chão. Um especial obrigado ainda ao Luís por acompanhar de perto todo o meu percurso nos últimos 6 anos, pela preocupação constante demonstrada para com a minha vida e percurso académico, sendo uma fonte de motivação e suporte a todos os níveis, especialmente nesta ultima etapa.

Finalmente, à minha querida Maria Inês, pelo apoio incondicional, carinho, preocupação, companheirismo, motivação e felicidade inerente a todos os aspetos da minha vida, um muito obrigado, fazes-me querer dar o melhor de mim em tudo.

ANEXOS

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. _____)

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.